

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-137856

⑬ Int.Cl.<sup>4</sup>

C 07 C 163/00  
A 61 K 31/28

識別記号

ABE  
ABN

庁内整理番号

7188-4H

⑭ 公開 昭和61年(1986)6月25日

※審査請求 未請求 発明の数 3 (全11頁)

⑮ 発明の名称 **メルカプタン誘導体およびその製造方法**

⑯ 特 願 昭60-267590

⑰ 出 願 昭60(1985)11月29日

優先権主張 ⑱1984年11月29日 ⑲西ドイツ(DE) ⑳P3443467.4

㉑ 発 明 者 ノルベルト・デロイ ドイツ連邦共和国デー-5020フレヒエン・バツヘム・アン  
デアホルツヘツケ11

㉒ 出 願 人 アー・ナッターマン・ウント・シー・ゲゼル  
シャフト・ミット・ベシユレンクテル・ハフ  
ツング ドイツ連邦共和国デー-5000ケルン30. ナッターマンアレ  
-1

㉓ 代 理 人 弁理士 高木 千嘉 外2名

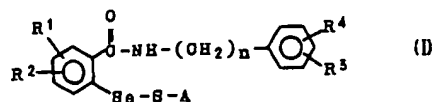
最終頁に続く

明 細 書

1. 発明の名称 **メルカプタン誘導体およびその製造方法**

2. 特許請求の範囲

1) 一般式(I)



[ 式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一かまたは異なり、そして独立して水素、ハロゲン、C<sub>1</sub>~4-アルキル、C<sub>1</sub>~3-アルコキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、C<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル、カルボキシ-C<sub>1</sub>~4-アルキル、C<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル-C<sub>1</sub>~4-アルキルを炭わし、また

Aは1~3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシアルキルカルペモイ

ル基により置換され得る1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシ基はC<sub>1</sub>~3-アルコールでエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはピリジアルキル基であり、そして

nは0または1である)

で示されるメルカプタンのB-(カルペモイル-フェニルセレニル)誘導体。

2) 特許請求の範囲第1項記載の、式(II)

[ 式中

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、C<sub>1</sub>~2-アルコ

キシカルボニル、カルボキシ- $O_{1\sim4}$ -アルキル、 $O_{1\sim2}$ -アルコキシカルボニル- $O_{1\sim4}$ -アルキルであり、そして

A は 1~3 個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換され得る 1~4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシル基はエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはピリジルアルキル基であり、そして

n は 0 または 1 である)

で示されるメルカプタンの B - (カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

### 3) 特許請求の範囲第 1 項記載の式 (I)

(式中、

n は 0 または 1 である)

で示されるメルカプタンの B - (カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

### 4) 特許請求の範囲第 1 項記載の式 (II)

(式中、

$R^1, R^2$  は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わし、そして

$R^3, R^4$  は同一かまたは異なりそして独立して水素、弗素、塩素、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、 $O_{1\sim2}$ -アルコキシカルボニル、カルボキシ- $O_{1\sim4}$ -アルキル、 $O_{1\sim2}$ -アルコキシカルボニル- $O_{1\sim4}$ -アルキルを表わし、そして

A はフェニル、カルボキシフェニル、メトキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはピ

$R^1, R^2$  は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロを表わし、そして

$R^3, R^4$  は同一かまたは異なり、そして独立して水素、弗素、塩素、メトキシ、ヒドロキシ、シアノ、カルボキシ、 $O_{1\sim2}$ -アルコキシカルボニル、カルボキシ- $O_{1\sim4}$ -アルキル、 $O_{1\sim2}$ -アルコキシカルボニル- $O_{1\sim4}$ -アルキルを表わし、そして

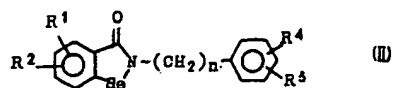
A は 1~3 個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換され得る 1~4 個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで官能性の修飾可能なカルボキシル基はエステル化することができる)を表わし、そして

リジルメチル基を表わし、そして

n は 0 または 1 である)

で示されるメルカプタンの B - (カルバモイル-フェニルセレニル)誘導体。

### 5) 塩素化炭化水素に懸濁しまたはトリフルオロ酢酸に溶解した式 (III)



(式中  $R^1, R^2, R^3, R^4$  および n は式 (I) で与えられた意味を有する)

で示される 1,2-ベンゾイソセレナゾロンを 12~24 時間撹拌しながら室温で、式 (IV)



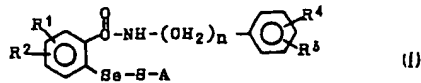
(式中 A は式 (I) で与えられた意味を有する) で示されるメルカプタンと反応させることを特徴とする特許請求の範囲第 1~4 項のいずれかに記載の式 (I) の化合物の製造方法。

6) 活性成分としての特許請求の範囲第1~4項のいずれかに記載の式(I)の化合物を通常の製薬賦形剤および担体と混合してなる薬学的製剤。

### 5. 発明の詳細な説明

本発明は、価値ある薬理特性により特徴付けられる脂肪族および芳香族メルカプタンの新規β-(カルバモイル-フェニルセレン)誘導体およびそれらの製造方法およびそれらの活性成分としての薬学的組成物への使用に関する。それらは、特に、毒性酸系代謝物の形成増大による細胞損傷を原因とする病気、例えば肝欠陥、心梗塞、炎症、放射線欠陥などの治療に用いることができる。

本発明の化合物は、一般式(I)



n は 0 または 1 である]

に相当する。

ハロゲンとは弗素、塩素、臭素を意味する。

1~4個の炭素原子を有するアルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、第2-ブチル、第3-ブチルを挙げることができ、1~3個の炭素原子を有するアルコキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシを用いることができる。

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が同一かまたは異なりそして独立して水素、弗素、塩素、メチル、メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、シアノ、カルボキシ、0<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル、カルボキシ-0<sub>1</sub>~4-アルキル、0<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル-0<sub>1</sub>~4-アルキルまたはニトロを被覆す化合物が好ましい。R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>が同一かまたは異なりそして独立的に水素、弗素、塩素、メチル、

[式中、

R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>は同一かまたは異なり、そして独立して水素、ハロゲン、0<sub>1</sub>~4-アルキル、0<sub>1</sub>~3-アルコキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチル、ニトロ、シアノ、カルボキシ、0<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル、カルボキシ-0<sub>1</sub>~4-アルキル、0<sub>1</sub>~2-アルコキシカルボニル-0<sub>1</sub>~4-アルキルを表わし、また、

A は 1~3個のカルボキシ、ヒドロキシ、メルカプト、カルボキシアルキルカルバモイル基により置換されうる 1~4個の炭素原子を有する直鎖状または分枝鎖状アルキル基(ここで、官能性の修飾可能なカルボキシル基は 0<sub>1</sub>~0<sub>3</sub>-アルコールでエステル化することができる)、またはフェニル、カルボキシフェニル、アルコキシカルボニルフェニル、ピリジルまたはピリジルアルキル基であり、そして

メトキシ、ヒドロキシ、トリフルオロメチルまたはニトロを表わし、一方 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>が水素、メトキシまたはヒドロキシを表わす化合物が特に好ましい。A は反応に用いられるメルカプト化合物、例えばエチルメルカプタン、メルカプト酢酸、2-メルカプトプロピオン酸、3-メルカプトプロピオン酸、メルカプト酢酸メチルエステル、メルカプト酢酸エチルエステル、2-メルカプトプロピオン酸メチルエステル、3-メルカプトプロピオン酸メチルエステル、2-メルカプトプロピオニルグリシン、2-メルカプトプロピオニルグリシンエチルエステル、メルカプトコハク酸、3-メルカプト-1,2-プロパンジオール、スレオ-1,4-ジメルカプト-2,3-ブタンジオール、チオフエノール、チオサリチル酸、チオサリチル酸メチルエステル、2-メルカプトピリジン、3-メルカプト

メチルピリジンなどの残基に相当する。掌性中心を含む式(II)の化合物は、ラセミ体として、または出発物質に応じてD-またはL-エナンチオマーの形で存在しうる。ラセミ体を分割したいときは、適当な光学活性塩基を用いてジアステレオマー塩の形成を経由する自体知られた方法を用いるか、または光学活性カラム材料を用いたクロマトグラフィにより都合よくそれを行うことができる。

本発明の化合物の例は次のとおりである。

- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - エチルメルカプタン、
- 8 - [2 - (2 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - エチル - メルカプタン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - メルカプト - 酢酸エチルエステル、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - クロロ - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - (4 - クロロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリ

- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオン酸、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオン酸、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシンエチルエステル、
- 8 - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - [2 - (4 - ニトロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル) - DL - メルカプトコハク酸、
- 8 - [2 - (3 - フルオロフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - メルカプトコハク酸、
- 8 - [2 - (4 - メトキシフェニルカルバモイル) - フェニルセレニル] - DL - メルカプトコハク酸、
- 8 - (2 - フェニルカルバモイル - 5 - クロロ - フェニルセレニル) - DL - メルカプトコハ

ク酸、

B - ( 2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモイル ) - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - クロロフェニルカルバモイル ) - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - クロロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 3,4 - ジクロロフェニルカルバ

B - ( 2 - ( 4 - メトキシ - 2 - ニトロ - フェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル ) - DL - スレオ - 1,4 - ジメルカプト - 2,3 - ブタンジオール、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル ) - メルカプト酢酸、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - メルカプト酢酸、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - 2 - メルカプトプロピオン酸、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル ) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メト

モイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ] - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 3,4 - ジフルオロフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ] - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 3 - クロロ - 4 - メトキシ - フェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 3,4 - ジメトキシフェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ] - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - クロロ - 3 - フルオロ - フェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

B - ( 2 - ( 4 - メトキシ - 3 - メチル - フェニルカルバモイル ) - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - DL - メルカプトコハク酸、

キシ - フェニルセレニル ) - DL - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセレニル ) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、

B - ( 2 - ベンジルカルバモイル - 6 - メトキシ - フェニルセレニル ) - 3 - メルカプトプロピオニルグリシン、

B - ( 2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル ) - テオフィノール、

B - ( 2 - ( 4 - ニトロフェニルカルバモイル ) - フェニルセレニル ) - テオフィノール、

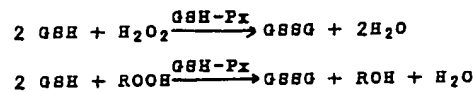
B - ( 2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル ) - メルカプトサリチル酸、

B - ( 2 - フェニルカルバモイル - フェニルセレニル ) - メルカプトサリチル酸メチルエステル、

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-2-メルカプトピリジン。

本発明の物質は、グルタチオン-ペルオキシダーゼ特性を示し、そしてこの酵素にとつて代わることができ、またそれによつてメルカプタン(例えばグルタチオン)と協働して活性酸素代謝物の有害な作用を防止することができる。

セレンウム依存性グルタチオン(GSH)-ペルオキシダーゼ(Px)は $H_2O_2$ の、および有機ヒドロペルオキシドの還元を触媒する。すなわち



セレンウム含有酵素は細胞を過酸化から守り、またアラキドン酸代謝物の調整に重要な役割を果たしている(O.C.Reddy, E.J.Massaro, *Fundam. and Appl. Toxicology*(3), 9-10(1983), 431-436頁、およびL.Floché, *Free Radicals in Biology*, Vol.

保護系は過剰負荷となる。これは、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、そして特に、それぞれの酵素成分グルタチオン-ペルオキシダーゼを用いたグルタチオン-レドックス-系を含む。後者の主要系は極めて重要である。何故ならばそれは有機過酸化物および過酸化水素の両方を解毒できるからである。この系は損傷を受けていない肝機能に重要な役割を果たしていること(Wendel et al, *Biochemical Pharmacology*, Vol.31, 3601頁(1982)参照)、および例えば、実験的肝損傷の程度はこの系に依存する、すなわち、一方においては肝臓のグルタチオン含量に、そして他方では、酵素グルタチオン-ペルオキシダーゼの活性に依存する。全身性(generic)の炎症の過程で、この肝臓保護メカニズムは本質的に低下し(Bragt et al, *Agents and Actions*, Supp.17; 214頁(1980)参照)、そのため肝臓の

V,W.A.Pryor 編, 1982, Academic Press, 223-254頁参照)。

グルタチオンペルオキシダーゼはそれぞれの組織の細胞傷害および最終的には壊死が過酸化物(例えばリポイド過酸化物および過酸化水素)の形で活性酸素代謝物形成の増大により生じるすべての病気において役割を演じている。このいわゆる「酸化的ストレス(oxidative stress)」は、例えば、(炎症または自己免疫反応により、アルコールによりまたは医薬により誘発される)肝臓病のみならず他の病気、例えば心梗塞などにもみることができる。心梗塞の後、傷害領域に白血球が移動しそして細胞破壊に伴つて前述の活性酸素の放出が増大することは知られている。最終的には、これは組織の進行性分解に到る。

このような場合に、様々な過酸化物および活性酸素分解酵素よりなる重要な天然に存在する

「酸化的ストレス」は増大してしまふ。

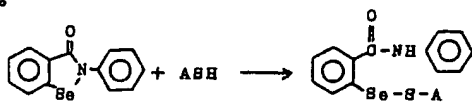
反応性酸素代謝物は炎症の媒介物として極めて重要な役割を果たしている。それらは、白血球遊走性(leucotaxis)、血管透過性、結合組織の傷害、乾癬(psoriasis)および免疫複合体/補体誘起作用および虚血領域への再流入が原因とする損傷に関与するものと思われる(L.Floché et al, *The Pharmacology of Inflammation*, IL. Bonta et al 編, *Handbook of Inflammation*, vol 5, Elsevier, Amsterdam, 255-270頁参照)。

更にまた、イオン化放射線照射後の損傷は、ラジカルの形成および活性酸素代謝物に起因する。従つて、化学的な細胞保護ルートはグルタチオン/グルタチオンペルオキシダーゼ系の強化である。

グルタチオンペルオキシダーゼ活性の測定は、A.Wendelの方法(A.Wendel, *Methods in Enzy-*

mology, vol. 77, 325-333 (1981) 参照) により行  
つた。この実験ではメルカプタン濃度は Ellmans  
試薬により測定される。

この場合の還元剤はグルタチンではなく、そ  
れぞれの化合物の合成に用いられたメルカプタ  
ン含有物質である。篤くべきことに、今般、式  
Iで示される本発明化合物がグルタチオン-ペ  
ルオキシダーゼ様活性を有することを見出した。  
2-フェニル-1,2-ベンゾイソセレナゾール  
-3-(2B)-オンの例では、次式に従つて進行す  
る。

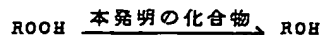


A = メルカプタン残基

グルタチオンペルオキシダーゼ様活性

試験管内実験で、ペルオキシダーゼ分解の触  
媒作用を試験した。本発明の化合物は、グルタ

チオンペルオキシダーゼにとつて代わり得るこ  
とができることを見出した。



反応速度は、A. Wendelの方法により測定した  
(A. Wendel, Methods in Enzymology, vol. 77,  
325-333頁 (1981)参照)。基準物質として、B  
-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレ  
ニル)-グルタチオンを用いた。1M濃度のグル  
タチオンおよび第5-ブチルヒドロペルオキシ  
ドの存在下では、 $1.17 \times 10^6$  単位/モルの反応  
率が得られる。この活性を比較のために100  
%とする。

触媒活性(%)

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニル セレニル)-DL-スレオ-1,4-ジメルカ プト-2,3-ブタンジオール	390
B-(2-フェニルカルバモイル-フェニ ルセレニル)-チオフェノール	28
B-(2-フェニルカルバモイル-フェニ ルセレニル)-3-メルカプトプロピオン 酸	47
B-(2-フェニルカルバモイル-フェニ ルセレニル)-メルカプト酢酸エチルエ ステル	330
B-[2-(4-ニトロフェニルカルバモ イル)-フェニル-セレニル]-チオ-フ エノール	67
B-(6-メトキシ-2-フェニルカルバ モイル)-フェニル-セレニル-DL-スレ オ-1,4-ジメルカプト-2,3-ブタンジ オール	580

本発明の化合物は、コブラ蛇毒因子により誘  
発させたラット趾の浮腫をも阻害する。

測定には、B. Leyck, E. Etchenberg V. Hadding  
および J. Winkelmann, Agents and Actions, vol.  
13, 5/6 (1983)の方法を用いる。

浮腫を誘発するために、コブラ蛇毒を0.1 ml  
の水サブプランター (subplantar) の容量として、  
150~200gの重量を有する雌雄 Han-Vistar  
系ラットの左後趾に注射した。

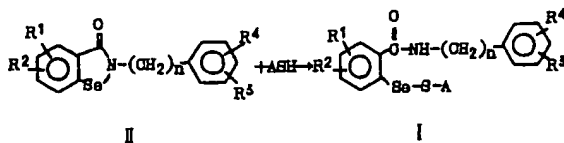
浮腫の測定は、浮腫誘発直前およびその3時  
間後に、容積描記装置を用いて行い。単一群に  
ついて得られる差を測定しそして未処理対照に  
対する変化率(%)を測定する。結果を次の表に  
掲げる。

物質	抗炎症活性(%) 用量100mg/kg、 筋注
B-(2-フェニルカルバモイル-フェ ニルセレニル)-エチルメルカプタン	-32
B-(2-フェニルカルバモイル-フェ ニルセレニル)-DL-2-メルカプト プロピオニルグリシン	-71
B-(2-フェニルカルバモイル-フェ ニルセレニル)-DL-メルカプトコハク 酸	-84
B-[2-(4-ニトロフェニルカルバ モイル)-フェニルセレニル]-チオ フェノール	-20

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-3-メルカプトプロピオン酸 -52

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-チオフェノール -25

本発明の化合物の製造は、それぞれ DE-08 30 27 073、DE-08 30 27 074 および DE-08 30 27 075 の方法に従つて得られる式Ⅱの1,2-ベンズイソセレナゾロンをメルカプタンと反応させることにより行われる。



それぞれのメルカプタンとの反応は、1,2-ベンズイソセレナゾロンの塩素化炭化水素例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン中の懸濁液中で、またはトリフルオロ酢酸溶液中で12~24時間室温で撹拌しながら行われる。反応に用いられるメルカプタンは既知化

測定装置を用いて測定しそして摂氏で示された補正されていない。

#### 実施例 1

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-エチルメルカプタン

5g(18.2ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンを150mlのクロロホルム(わずかに部分的に可溶であるにすぎない)に懸濁する。この懸濁液に2g(3.22ミリモル)のエチルメルカプタンを滴加する。透明な溶液が得られ、そして撹拌を一夜続ける。溶液を蒸発させ、そして残留物を100mlのヘキサンで処理する。得られた結晶を吸引ろ過しそして50mlのヘキサンで洗浄する。

収量: 5.2g(理論値の85%)。融点(m.p. 127~129°C)

合物である。

本発明は、式Iの化合物を含有する薬学的製剤にも関する。本発明の薬学的製剤は、薬学的に活性な化合物を単独で、または通常薬学的に許容しうる担体材料と共に含有する経腸(例えば経口または直腸経由)および非経腸投与用のものである。好都合には、活性成分の薬学的製剤は、所望の投与に適合した単一用量の形、例えば錠剤、ドラジユ(dragees)、カプセル、坐剤、顆粒剤、溶液乳濁液または懸濁液として存在する。本発明物質の用量は通常1日当たり10~1000mg、好ましくは30~300mgであり、そして投与は単一用量として、あるいは1日あたり複数の部分的用量、好ましくは2つまたは3つの部分的用量として行うことができる。

本発明の化合物の製造例を次の実施例で詳述する。そこに示される融点はBüchi 510-融点

#### 実施例 2

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-メルカプトサリチル酸

実施例1と同様にして5g(18.2ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび2.8g(18.2ミリモル)のメルカプトサリチル酸から製造される。

収量: 5g(理論値の64.3%)。m.p. 239~241°C

#### 実施例 3

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレンル)-メルカプトサリチル酸メチルエステル

実施例1と同様にして5g(18.2ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび3.1g(18.4ミリモル)のメルカプトサリチル酸メチルエステルから製造される。



収量：7.25g(理論値の90%)、m.p. 138~140℃。

## 実施例 4

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-3-メルカプトプロピオン酸

実施例1と同様にして5g(18.2ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび2g(18.9ミリモル)の3-メルカプトプロピオン酸から製造される。  
収量：5.85g(理論値の85%)、m.p. 203~204℃。

## 実施例 5

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-メルカプト酢酸エチルエステル

実施例1と同様にして2g(7.3ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび1g(8.3ミリモル)のメ

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-2-メルカプトピリジン

実施例1と同様にして2.5g(9.1ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび1.2g(10.8ミリモル)の2-メルカプトピリジンから製造される。  
収量：3.2g(理論値の91.1%)、m.p. 67℃

(分解)

## 実施例 8

B-(2-(4-ニトロフェニルカルバモイル)-フェニルセレニル)-チオフエノール

実施例1と同様にして5g(15.7ミリモル)の2-(4-ニトロフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび1.75g(15.9ミリモル)のチオフエノールから製造される。

収量：5.7g(理論値の84.8%)、m.p. 60℃(分

ルカプト酢酸エチルエステルから製造される。

収量：2.4g(理論値の84%)、m.p. 92~94℃。

## 実施例 6

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-DL-2-メルカプトプロピオニルグリシン

1g(3.65ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび0.6g(3.68ミリモル)のDL-2-メルカプトプロピオニルグリシンを15mlのトリフルオロ酢酸に溶解しそして攪拌を室温で18時間続ける。次に、100mlの水/水混合物をその溶液に添加する。得られた沈殿をジクロロメタンで抽出する。溶媒を乾燥しそして真空蒸発後、固体をエタノール/水(7:3)から再結晶する。  
収量：1.5g(理論値の94%)、m.p. 199℃

## 実施例 7

(解)

## 実施例 9

B-[2-(3-フルオロフェニルカルバモイル)-フェニルセレニル]-エチルメルカプタン

実施例1と同様にして5g(17.1ミリモル)の2-(3-フルオロフェニル)-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび2.2g(35.5ミリモル)のエチルメルカプタンから製造される。

収量：3.9g(理論値の64.3%)、m.p. 93~95℃

## 実施例 10

B-(2-フェニルカルバモイル-フェニルセレニル)-DL-メルカプトコハク酸

実施例1と同様にして1g(3.65ミリモル)の2-フェニル-1,2-ベンズイソセレナゾール-3(2H)-オンおよび0.55g(3.66ミリモル)のDL-メルカプトコハク酸から製造される。

収量：1.3g (理論値の84%)、m.p. 200°C (分解)

実施例 1 1

B - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセ  
レニル) - 2 - メルカプトプロピオニルグリシン

実施例 1 と同様にして 2g (7.3ミリモル) の  
2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾール  
- 3(2H) - オンおよび 1.2g (7.35ミリモル) の  
5 - メルカプトプロピオニルグリシンから製造  
される。

収量：3.0g (理論値の94%)、m.p. 199°C

実施例 1 2

B - (2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセ  
レニル) - メルカプト酢酸

実施例 1 と同様にして 2.88g (10.0ミリモル)  
の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンズイソセレナゾー  
ル - 3(2H) - オンおよび 0.95g (10.5ミリモル)  
のメルカプト酢酸から製造される。

ル - 3(2H) - オンおよび 1.55g (10ミリモル)  
の DL - スレオ - 1,4 - ジメルカプト - 2,3 - ブ  
タンジオールから製造される。

この物質の精製はカラムクロマトグラフィに  
より行われる。

収量：0.5g (理論値の11.6%)、m.p. 78~82°C。

実施例 1 5

B - (2 - フェニルカルバモイル - 6 - メトキ  
シ - フェニルセレニル) - DL - 2 - メルカプト  
プロピオニルグリシン

実施例 1 と同様にして 3.0g (9.87ミリモル)  
の 7 - メトキシ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンズ  
イソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 1.63g  
(10ミリモル) の DL - 2 - メルカプトプロピ  
オニルグリシンから製造される。

収量：4.5g (理論値の97.6%)、m.p. 242~245°C。

実施例 1 6

収量：0.95g (理論値の25%)、m.p. 145~147°C

実施例 1 3

B - (2 - ベンジルカルバモイル - フェニルセ  
レニル) - 3 - メルカプト - 1,2 - プロペンジ  
オール

実施例 1 と同様にして 2.88g (10.0ミリモル)  
の 2 - ベンジル - 1,2 - ベンズイソセレナゾー  
ル - 3(2H) - オンおよび 1.1g (10.2ミリモル)  
の 3 - メルカプト - 1,2 - プロペンジオールか  
ら製造される。

収量：2.1g (理論値の53%)、m.p. 187°C

実施例 1 4

B - (2 - フェニルカルバモイル - フェニルセ  
レニル) - DL - スレオ - 1,4 - ジメルカプト -  
2,3 - ブタンジオール

実施例 6 と同様にして 2.74g (10ミリモル)  
の 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイソセレナゾー

B - (2 - フェニルカルバモイル - 4 - クロロ  
- フェニルセレニル) - エチルメルカプタン

実施例 1 と同様にして 3.0g (9.72ミリモル)  
の 5 - クロロ - 2 - フェニル - 1,2 - ベンズイ  
ソセレナゾール - 3(2H) - オンおよび 1g (15.9  
ミリモル) のエチルメルカプタンから製造され  
る。

収量：3.1g (理論値の86%)、m.p. 163~166°C

特許出願人 アー・ナッターマン・ウント・シー・  
ゲゼルシャフト・ミット・ベシュレン  
クテル・ハフツング

代理人 弁理士 高 木 千 壽

外 2 名

第1頁の続き

⑤Int. Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号
A 61 K 31/28	ACS ADS AGZ	7330-4C
C 07 D 213/70		7138-4C
// C 07 D 293/06		7330-4C
⑦発明者	アルブレヒト・ヴェン デル	ドイツ連邦共和国デー - 7400テュービンゲン1. イム・ブ ケンロー19
⑦発明者	ヘルムート・ジース	ドイツ連邦共和国デー - 4000デュッセルドルフ. シレルシ ユトラーセ7
⑦発明者	ジーグルト・ライツク	ドイツ連邦共和国デー - 5024プルハイム2. アム・クヴェ ツヒエンフアウフ21
⑦発明者	アクセル・レーマー	ドイツ連邦共和国デー - 5030ヒュルト・グロイエル. ハイ ンリツヒ - イミツヒ - シユトラーセ16
⑦発明者	エーリツヒ・グラーフ	ドイツ連邦共和国デー - 5014ケルベン・ホレム. アム・ラ ンゲンハウ24